

09 / 763581

Mod. C.E. - 1-4-7

MODULARIO
I.C.A. - 101



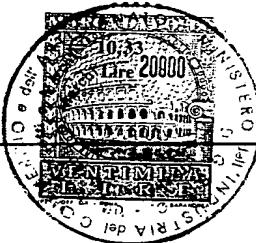
PCT/EP 00/06121

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

REC'D 16 AUG 2000

WIPO PCT



EPO - DG 1

02.08.2000

75

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. MI99 A 001459

*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accusato processo verbale di deposito*

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 25 LUG. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Dr A. TESTA

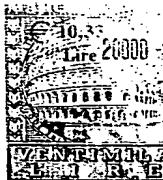
Aurelio Testa

MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHE - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ITALFARMACO S.p.A.Residenza MILANOcodice 00737420158

R.G.

SP

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.via C.so di Porta Vittoria n. 119 città Milanocap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A.6.1.K gruppo/sottogruppo 47/140Complessi di sali di paroxetina con ciclodestrine.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI NO SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO / /

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Mascagni Paolo

3)

2) Bottoni Giuseppe

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R1) nessuna / / 2) / /

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data / / N° Protocollo / /

<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 19

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 2 PROV n. tav. 07

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 1 RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) 0 RIS

designazione inventore

Doc. 5) 0 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 0 RIE

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) 0

nominativo completo del richiedente

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data / / N° Protocollo / /

<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>

confronta singole priorità

<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>
<u> / / </u>	<u> / / </u>

8) attestati di versamento, totale lire Cinquecentosessantacinquemila.=

obbligatorio

COMPILATO IL 01/07/1999

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Gemma GervasiCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO S/I

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI99A 001459

Reg. A.

L'anno milleonecento

NOVANTANOVE

UNO

LUGLIO

Il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE
CORTONESI MAURIZIO

D. 17/2007

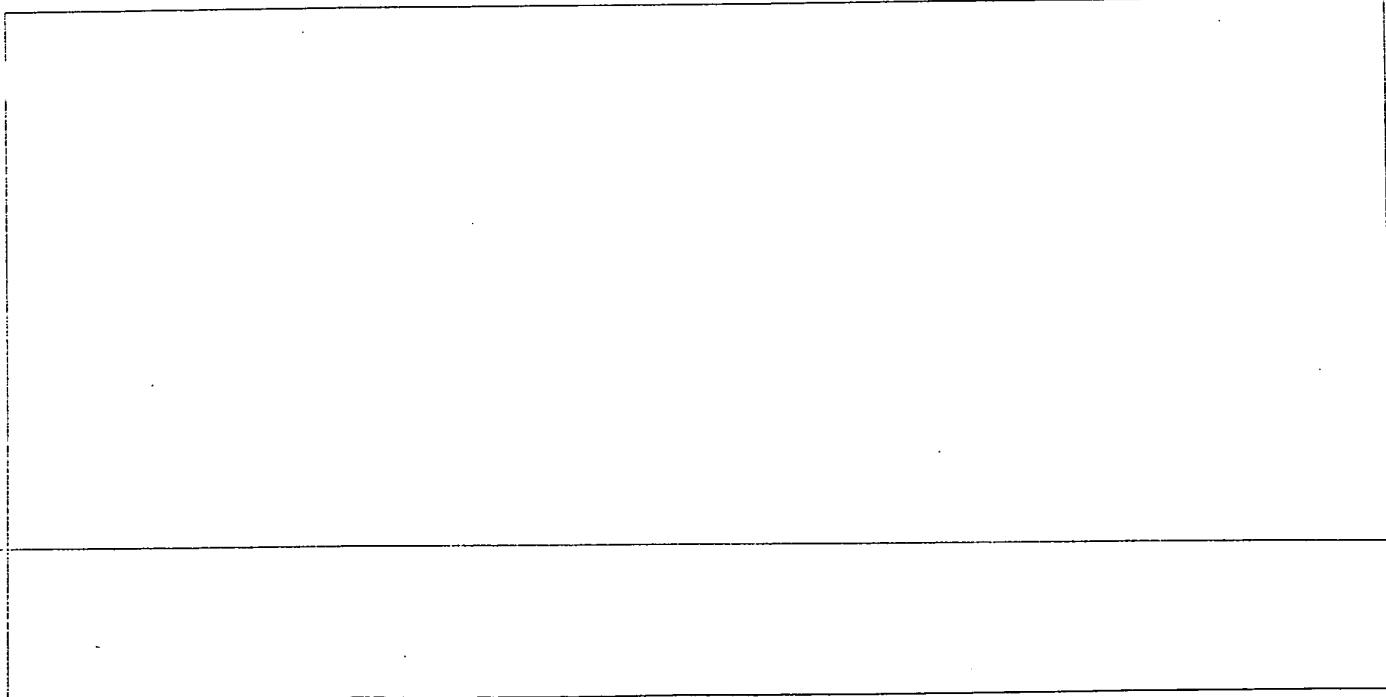
Complessi di sali di paroxetina con ciclodestrine.

L. RIASSUNTO

Complessi di sali di paroxetina con ciclodestrine o con derivati di ciclodestrine in forma stabile, contenenti acqua ed esenti da solventi organici, aventi un'elevata solubilità in acqua ed un termogramma (DSC) esente da eventi termici nell'intervallo di temperatura da 100°C a 200°C ed un picco a temperatura superiore a 200°C.



M. DISEGNO



1996FTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Complessi di sali di paroxetina con ciclodestrine"

a nome di: ITALFARMACO S.p.A.

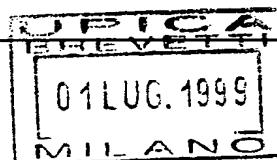
con sede in: MILANO

inventori designati: Mascagni Paolo, Bottani Giuseppe

con il n.

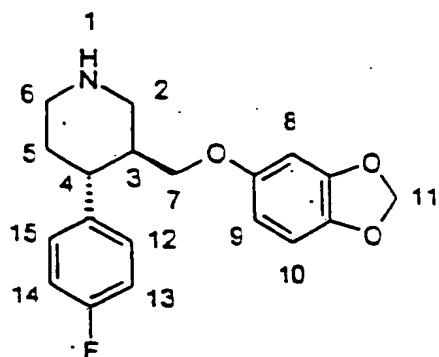
depositata il

*** ***



Tecnica anteriore

La paroxetina è una base organica avente la seguente formula



Essa è impiegata come agente terapeutico per varie malattie quali la depressione e il morbo di Parkinson grazie alla sua attività inibitoria della ricaptazione neuronale della serotonina (5-HT).

Nelle applicazioni farmaceutiche la paroxetina è comunemente usata nella sua forma cristallina di idrocloruro emiidrato (U.S. 4.721.723).

La scarsa solubilità in acqua di questo composto limita la possibilità di preparare forme farmaceutiche liquide con un'idonea concentrazione di principio attivo e le forme farmaceutiche solide mostrano una limitata biodisponibilità ed una notevole variabilità dei livelli plasmatici nei vari pazienti.

Paroxetina HCl in forma amorfa è invece descritta nei seguenti brevetti:

EP 810224, WO 98/31365, U.S. 5.672.612 e WO 99/16440. I primi due descrivono un procedimento di preparazione ma non ne indicano particolari vantaggi se non quello di una più rapida solubilizzazione dovuta allo stato amorfo del prodotto. Nel brevetto U.S. 5.672.612 si rivendica il fatto che la paroxetina in forma amorfa risulta stabile se è

presente nella composizione con etanolo fino ad un % in peso del 10% e preferibilmente intorno all'1-4%. Tuttavia tale contenuto in etanolo non è comunemente accettabile in composizioni farmaceutiche. Nella domanda di brevetto WO 99/16440 sono descritte altre composizioni

contenenti paroxetina HCl in cui una varietà di prodotti quali acidi, idrossiacidi e sostanze poliossidrilate sempre partendo da una preparazione di paroxetina HCl in etanolo, permetterebbero di ottenere lo stesso risultato. In tale domanda di brevetto tutti questi componenti dovrebbero aver il medesimo effetto. Viene tra questi citata e rivendicata la composizione con ciclodestrina ed in particolare con la idrossipropil- β -cyclodestrina ma senza una descrizione del complesso e delle sue caratteristiche. In particolare rimane inalterata la problematica relativa alla presenza di etanolo nella formulazione.

Infatti dette composizioni sono preparate mediante processi che comprendono:

- dissoluzione della paroxetina base in etanolo assoluto;
- aggiunta di una soluzione di acido cloridrico in etanolo assoluto alla soluzione della paroxetina base;
- agitazione per ottenere la composizione di paroxetina idrocloruro in etanolo, ed aggiunta eventuale di altri componenti;

• essiccamiento della suddetta composizione.

Detti processi per il fatto di operare con etanolo, necessariamente portano ad un prodotto contenente quantità significative di questo solvente e ciò comporta ovvi svantaggi dal punto di vista farmaceutico.

Inoltre l'impiego di etanolo comporta svantaggi dal punto di vista processuale.

Sommario

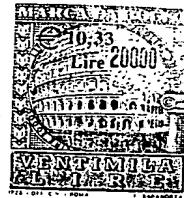
Noi abbiamo trovato che i problemi della tecnica anteriore possono venire risolti mediante complessi di sali della paroxetina con ciclodestrine o con derivati delle ciclodestrine, preparati in mezzo acquoso esente da solventi organici.

I complessi secondo la presente invenzione sono stabili, migliorano significativamente la solubilità in acqua dei sali di paroxetina, sono esenti da solventi organici, hanno un contenuto di acqua generalmente compreso fra 1,0 e 20% in peso, un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20 ed all'analisi termica differenziale (DSC) risultano esenti da eventi termici nell'intervallo di temperatura fra 100 e 200°C mentre mostrano un picco a temperatura maggiore di 200°C.

Detti complessi sono preparati mediante un processo che comprende i seguenti stadi:

a) si porta a contatto paroxetina base con acqua, un acido ed una ciclodestrina o un derivato di una ciclodestrina;

b) la miscela ottenuta viene agitata per ottenere una soluzione o una sospensione omogenea;



c) l'acqua viene parzialmente rimossa ottenendo il complesso allo stato solido.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a sali di paroxetina in forma di complessi con ciclodestrine o con derivati delle ciclodestrine.

La presente invenzione comprende anche un processo per la preparazione di detti complessi.

I sali di paroxetina della presente invenzione sono sali con acidi organici od inorganici come ad esempio acido acetico, acido maleico ed acido cloridrico.

Le ciclodestrine possono essere α -, β - e γ -ciclodestrina, in forma anidra o idrata.

I derivati delle ciclodestrine possono essere eptakis (2,6-di-O-metil) β -ciclodestrina, eptakis (2,3,6-tri-O-metil) β -ciclodestrina, monosuccinil-eptakis (2,6-di-O-metil) β -ciclodestrina, 2-idrossipropil- β -ciclodestrina, ciclodestrine sulfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.

Preferibilmente nella presente invenzione vengono impiegate β -ciclodestrina e 2-idrossipropil- β -ciclodestrina.

Il processo per la preparazione di detti complessi comprende i seguenti stadi:

- a) si porta a contatto paroxetina base con acqua, un acido ed una ciclodestrina o un derivato di una ciclodestrina;
- b) la miscela ottenuta viene agitata per ottenere una soluzione o una sospensione omogenea;

c) l'acqua viene parzialmente rimossa dalla soluzione ottenendo il complesso allo stato solido.

Lo stadio a) può essere realizzato con varie modalità operative.

Ad esempio, paroxetina base viene dispersa in acqua sotto agitazione, alla dispersione ottenuta viene aggiunta una soluzione acquosa

dell'acido prescelto in modo da ottenere la solubilizzazione della paroxetina salificata dall'acido usato ed alla soluzione ottenuta viene aggiunta la ciclodestrina o il derivato della ciclodestrina sotto agitazione.

Un'altra via per realizzare lo stadio a) consiste nella dispersione, senza arrivare alla dissoluzione completa, della paroxetina base in una soluzione acquosa di un acido sotto agitazione e nell'aggiunta successiva della ciclodestrina o del derivato della ciclodestrina sotto agitazione.

L'acido, come sopra riportato, può essere un acido organico oppure un acido inorganico e preferibilmente è scelto fra acido acetico, acido maleico ed acido cloridrico e dà luogo alla formazione del corrispondente sale di paroxetina.

Lo stadio c) è realizzato mediante liofilizzazione oppure mediante essiccamento sotto vuoto.

Mediante il processo secondo la presente invenzione si ottiene un prodotto costituito da un sale di paroxetina in forma di complesso con una ciclodestrina o con un derivato di una ciclodestrina e con un contenuto di acqua compreso fra 1,0 e 20%,
e preferibilmente compreso fra 2,0 e 15%, in peso.

Preferibilmente detto sale di paroxetina è scelto fra l'acetato, il maleato e

l'idrocloruro, e più preferibilmente detto sale è l'idrocloruro.

Il rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina o derivato della ciclodestrina è compreso fra 1: 0,25 e 1: 20 e preferibilmente è compreso fra 1: 0,5 e 1: 2.

I prodotti della presente invenzione sono prodotti nuovi come dimostrato dai risultati delle caratterizzazioni riportati più avanti.

In particolare detti prodotti hanno le seguenti caratteristiche:

- una sorprendentemente elevata solubilità in acqua rispetto a quella del prodotto non complessato e quindi una minore variabilità dei livelli plasmatici;
- mediante caratterizzazione NMR mostrano una variazione positiva di chemical shift di molti dei protoni della paroxetina ed una variazione negativa di chemical shift dei protoni interni alla cavità delle ciclodestrine;
- mediante analisi termica differenziale (DSC) mostrano assenza di eventi termici nell'intervallo 100-200°C mentre mostrano un picco a temperatura superiore a 200°C. Inoltre da misure effettuate a vari intervalli di tempo il prodotto risulta stabile;
- anche mediante prove di compressione il prodotto risulta stabile.

Inoltre, grazie al processo impiegato i prodotti della presente invenzione sono esenti da solventi organici, in particolare sono esenti da etanolo.

Grazie alle loro caratteristiche, i prodotti della presente invenzione possono essere impiegati per la preparazione di composizioni farmaceutiche solide e liquide per somministrazione orale e per somministrazione parenterale con effetti migliorati nel trattamento della

depressione e del morbo di Parkinson e di altre patologie curabili mediante la somministrazione di paroxetina.

Dette composizioni comprendono una dose farmaceuticamente efficace di un complesso secondo la presente invenzione in miscela con diluenti o excipienti farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione riguarda anche un metodo terapeutico per il trattamento di soggetti affetti da depressione o da morbo di Parkinson, e per tutte le patologie note curabili mediante paroxetina, che consiste nella somministrazione di detti complessi in quantità corrispondente a 5 -

40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1 - 20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

A scopo illustrativo vengono riportati i seguenti esempi.

Esempio 1

1 g di paroxetina base viene disperso in 150 g di acqua deionizzata sotto agitazione. Alla dispersione ottenuta, mantenuta sotto agitazione, viene aggiunta una soluzione costituita da 0,11g di HCl e 28 g di acqua e si continua ad agitare fino a completa solubilizzazione della paroxetina.

Il pH della soluzione è circa 6.

Alla soluzione ottenuta si aggiungono 3,5 g di β-ciclodestrina in forma di polvere e la dispersione ottenuta viene riscaldata a 40°C sotto flusso di azoto e con vigorosa agitazione per 3 ore.

Si ottiene una soluzione opalescente che contiene una piccola quantità di residuo indisciolto che viene rimosso mediante filtrazione attraverso un filtro di acetato di cellulosa avente porosità di 0,45 µm.



La soluzione ottenuta viene liofilizzata e si ottengono 4,3 g di prodotto con rapporto molare fra paroxetina HCl e β -ciclodestrina di 1:1 e con contenuto di acqua del 5,4% in peso.

Il prodotto è stato caratterizzato come descritto più avanti.

Esempi 2 - 5

Questi esempi sono stati realizzati con il metodo dell'esempio 1 operando con quantità di sostanze reagenti tali da ottenere prodotti con i seguenti rapporti molari fra β -ciclodestrina e paroxetina HCl.

Esempio No.	Rapporto molare
2	0,25 : 1
3	0,50 : 1
4	2,0 : 1
5	3,0 : 1

I prodotti ottenuti da questi esempi ed il prodotto ottenuto dall'esempio 1 sono stati caratterizzati per la solubilità in acqua in confronto con paroxetina HCl tal quale (non complessata), come descritto più avanti.

Esempio 6

1 g di paroxetina base viene sospeso in una soluzione costituita da 25 g di acqua derionizzata e 2,8 ml di HCl 1N e, sotto vigorosa agitazione, vengono aggiunti 3,5 g di β -ciclodestrina in forma di polvere.

La miscela è mantenuta in agitazione per 24 ore a 25°C sotto flusso di azoto.

La miscela ottenuta viene parzialmente concentrata ed infine essiccata sotto vuoto a temperatura di 25 °C per un tempo di 48 ore.

Si ottengono 4,4 g di prodotto con rapporto molare fra paroxetina HCl e

β -ciclodestrina di 1:1 e con un contenuto di acqua di 5,4%.

Questo prodotto è stato caratterizzato come descritto più avanti per l'esempio 1 con risultati similari.

Esempio 7

E' stato ripetuto l'esempio 1 con la differenza che è stato impiegato acido acetico (110mg) invece dell'acido cloridrico. Sono stati ottenuti 4,3 g del relativo complesso.

Esempio 8

E' stato ripetuto l'esempio 1 con la differenza che è stata impiegata 2-idrossipropil- β -ciclodestrina (4,0 g) invece della β -ciclodestrina.

Sono stati ottenuti 4,7 g del relativo complesso.

Anche i prodotti degli esempi 7 e 8 sono stati caratterizzati come descritto per 'esempio 1 con risultati similari.

Caratterizzazione dei complessi secondo la presente invenzione

A) Solubilità in acqua

La solubilità in acqua è stata eseguita su paroxetina HCl complessata con β -ciclodestrina come negli esempi da 1 a 5 in confronto con paroxetina HCl tal quale.

I rapporti molari fra β -ciclodestrina e paroxetina HCl dei prodotti testati vengono riassunti nella seguente tabella:

Prodotto	Rapporto molare
Paroxetina HCl tal quale	0
Prodotto dell'esempio 1	1 : 1
Prodotto dell'esempio 2	0,25 : 1
Prodotto dell'esempio 3	0,5 : 1
Prodotto dell'esempio 4	2 : 1
Prodotto dell'esempio 5	3 : 1

Per la paroxetina HCl tal quale sono stati impiegati 500 mg e per i complessi degli esempi da 1 a 5 sono state impiegate le quantità corrispondenti a 500 mg di paroxetina HCl.

Ognuno dei 6 campioni è stato introdotto in un contenitore contenente 5 ml di acqua deionizzata.

I contenitori, chiusi con tappo, sono stati posti in agitazione in bagno termostatico a 25°C per 24 ore.

Le sospensioni ottenute sono state filtrate tramite filtri di acetato di cellulosa con porosità 0,45 µm.

Le soluzioni ottenute sono state opportunamente diluite e sono state analizzate mediante spettrofotometro a 295 nm in confronto con una soluzione standard di paroxetina.

I risultati di questo test sono riportati nella fig. 1 nella quale è rappresentata la solubilità della paroxetina HCl (mg/ml) in funzione del rapporto molare fra β-ciclodestrina e paroxetina HCl.

Dal grafico si può osservare che la paroxetina HCl tal quale (rapporto molare = zero) ha una solubilità di 5 mg/ml. La solubilità aumenta con l'aumento del rapporto molare fra β-ciclodestrina e paroxetina HCl, fino a raggiungere con rapporto molare di 1 : 1 una solubilità di circa 45 mg/ml.

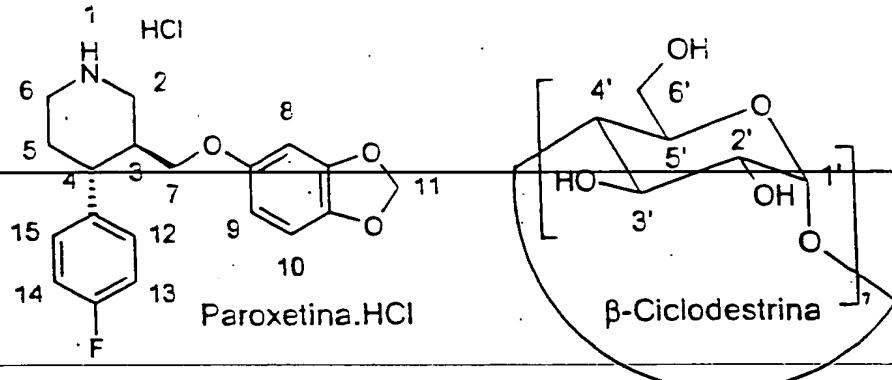
B) Caratterizzazione NMR

Questa caratterizzazione è stata eseguita sul prodotto dell'esempio 1 in confronto con paroxetina HCl tal quale, mediante ^1H NMR 200 MHz in D_2O .

I risultati vengono riportati nella tabella 1 nella quale si può notare la variazione positiva di chemical shift di molti protoni della paroxetina e la

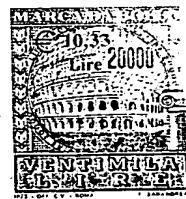
variazione negativa di chemical shift dei protoni interni alla cavità della β -cyclodestrina che dimostrano la formazione del complesso.

Tabella 1



Protoni	Molteplicità	Paroxetina HCl tal quale	Prodotto dell'esempio 1
H _{12,15}	dd (2H)	7.18 (-0.01)	7.25 (0.06)
H _{13,14}	t (2H)	6.97 (-0.02)	7.09 (0.10)
H ₁₀	d (1H)	6.60 (-0.02)	6.64 (0.02)
H ₈	d (1H)	6.32 (-0.01)	6.47 (0.14)
H ₉	dd (1H)	6.11 (-0.02)	6.09 (-0.04)
			5.86 (1H) (0.05)
H ₁₁	s (2H)	5.79 (0.02)	
			5.80 (1H) (-0.01)
H ₄	t (1H)	3.08 (----)	3.20 (0.12)
H _{6a}	dt (1H)	2.85 (-0.02)	2.98 (0.11)
H ₃	m (1H)	2.34 (----)	2.44 (0.10)
β-Cyclodestrina			
H _{3'}	t (1H)	3.94	----
H _{2'}	dd (1H)	3.62	----
			3.81 (-013) 3.81 (-013) ----
			3.63 (0.01) 3.64 (0.02) ----

C) Difrazione ai raggi X



Un campione di circa 200 mg del prodotto preparato come nell'esempio 1 è stato analizzato mediante diffrazione ai raggi X impiegando un diffrattometro PW 3710 (Philips Analytical X-Ray B.V.).

Lo spettro ottenuto è riportato nella figura 2.

D) Analisi termica differenziale (DSC)

E' stato effettuato un test DSC del prodotto preparato come descritto nell'esempio 1 dopo un'ora dalla preparazione ed operando nelle seguenti condizioni:

Apparecchiatura : Perkin Elmer DSC7

Intervallo di temperatura : 50 - 300°C

Velocità di riscaldamento : 10°C/min.

Il termogramma ottenuto è riportato nella figura 3 ed è caratterizzato dall'assenza di eventi termici nell'intervallo 100-200°C mentre mostra un picco fra 230 e 250°C.

Considerando che la paroxetina HCl comunemente impiegata (forma emidrata) ha una temperatura di fusione di 143,5°C e che le altre forme note di paroxetina HCl hanno temperature di fusione variabili fra 117 e 164°C, si può concludere che il prodotto dell'esempio 1 è un prodotto nuovo.

L'analisi DSC è stata ripetuta sullo stesso prodotto dopo stoccaggio a 25°C e 60% di umidità relativa per tempi rispettivamente di 7 giorni (figura 4) e di 3 mesi (figura 5).

I termogrammi di dette figure dimostrano che il prodotto è stabile nel tempo e non dà luogo alla trasformazione in forme cristalline note di paroxetina HCl.

E) Comportamento alla compressione

Circa 50 mg del prodotto ottenuto come descritto nell'esempio 1 vengono compresi in una pressa per infrarosso alla pressione di 10 T per 5 minuti.

Nella figura 6 è riportato il termogramma (DSC) eseguito immediatamente dopo la compressione e nella figura 7 è riportato il termogramma (DSC) eseguito dopo 3 giorni di stoccaggio a temperatura ambiente.

Anche questo test conferma la stabilità del prodotto il quale non dà luogo a trasformazione a forme note di paroxetina HCl cristallina per effetto della pressione.

F) Contenuto iniziale di acqua e igroscopicità

Sul prodotto dell'esempio 1 è stato determinato con il metodo Karl Fisher il contenuto di acqua iniziale ed il contenuto di acqua dopo trattamento eseguito nelle seguenti condizioni.

Il prodotto è stato setacciato con rete da 600 µm in modo da ottenere una polvere omogenea e pesato esattamente in un crogolio di vetro aperto.

Il crogolio è stato posto in camera climatica a 25°C con 60% di umidità relativa.

La percentuale di acqua assorbita è stata valutata per differenza di peso rispetto all'iniziale. Sono stati trovati i seguenti risultati.

Tempo	% H ₂ O
Iniziale	5,4
48 ore	10,5
7 giorni	11,0

G) Stabilità chimica

Il prodotto dell'esempio 1 è stato valutato con prove di stabilità accelerata.

Campioni di prodotto allo stato solido e in soluzione (corrispondenti a 4 mg/ml di paroxetina HCl) sono stati stoccati per un mese a 40°C.

Parallelamente campioni analoghi sono stati stoccati a 4°C per confronto.

La determinazione quantitativa della paroxetina HCl è stata eseguita mediante metodo HPLC.

I risultati hanno dimostrato che il farmaco non si altera nelle condizioni sopra riportate.

RIVENDICAZIONI

1. Complessi di un sale della paroxetina con una ciclodestrina o con un derivato delle ciclodestrine, caratterizzati da forma stabile, assenza di solventi organici, contenuto di acqua da 1,0 a 20% in peso, elevata solubilità in acqua, assenza di eventi termici da DSC nell'intervallo 100-200°C con un picco a temperatura superiore a 200°C.
2. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto di essere esenti da etanolo.
3. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è scelta dal gruppo costituito da α-, β- e γ-cyclodestrina.
4. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è la β-cyclodestrina.
5. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è scelto dal gruppo costituito da eptakis (2,6-di-O-metil)-β-cyclodestrina, eptakis(2,3,6-tri-O-metil)-β-cyclodestrina, monosuccinil-eptakis(2,6-di-O-metil-β-cyclodestrina, 2-idrossipropil-β-cyclodestrina e cyclodestrine solfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.
6. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è la 2-idrossipropil-β-cyclodestrina.
7. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto sale della paroxetina è scelto fra i sali della paroxetina con acidi inorganici od organici.



8. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto sale della paroxetina è scelto fra i sali della paroxetina con acidi scelti dal gruppo comprendente acido acetico, acido maleico ed acido cloridrico.

9. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto sale della paroxetina è la paroxetina idrocloruro.

10. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto contenuto di acqua è compreso fra 1,0 e 20% in peso.

11. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto contenuto di acqua è compreso fra 2,0 e 15%.

12. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare fra detto sale della paroxetina e detta ciclodestrina o derivato della ciclodestrina è compreso fra 1 : 0,25 e 1 : 20.

13. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare fra detto sale di paroxetina e detta ciclodestrina o derivato della ciclodestrina è compreso fra 1 : 0,5 e 1 : 2.

14. Processo per la preparazione dei complessi come definiti nella rivendicazione 1, comprendente i seguenti stadi:

- a) si porta a contatto paroxetina base con acqua, un acido organico o inorganico ed una ciclodestrina o un derivato di una ciclodestrina;
- b) la miscela ottenuta viene agitata per ottenere una soluzione o una sospensione omogenea;
- c) l'acqua viene parzialmente rimossa dalla soluzione ottenendo il complesso allo stato solido.

15. Processo secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che

detic stadio e) è realizzato dispercendo paroxetina base in acqua, aggiungendo alla dispersione una soluzione acquosa di detto acido ed aggiungendo poi la ciclodestrina o il derivato della ciclodestrina.

16. Processo secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che detto stadio a) è realizzato mediante dissoluzione della paroxetina base in una soluzione acquosa di detto acido e successiva aggiunta della ciclodestrina o del derivato della ciclodestrina.

17. Processo secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che detto stadio c) è realizzato mediante liofilizzazione oppure mediante essiccamento sotto vuoto.

18. Composizioni farmaceutiche contenenti come sostanza attiva una dose farmaceuticamente efficace di un complesso di inclusione come definito nella rivendicazione 1, in miscela con diluenti o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

19. Composizioni secondo la rivendicazione 18 in forma solida o liquida, per somministrazione orale e per somministrazione parenterale.

20. Metodo terapeutico per il trattamento di pazienti affetti da depressione o da morbo di Parkinson o da altre patologie curabili con paroxetina consistente nella somministrazione di un complesso come definito nella rivendicazione 1, in quantità corrispondente a 5 - 40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1 - 20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

(PIC/pd)
Ric

1996PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Milano, li 1 Luglio 1999

p. ITALFARMACO S.p.A.

Il Mandatario

Gemma Gervasi
Dr.ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

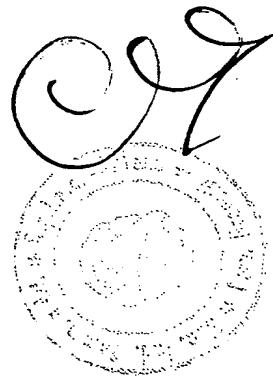
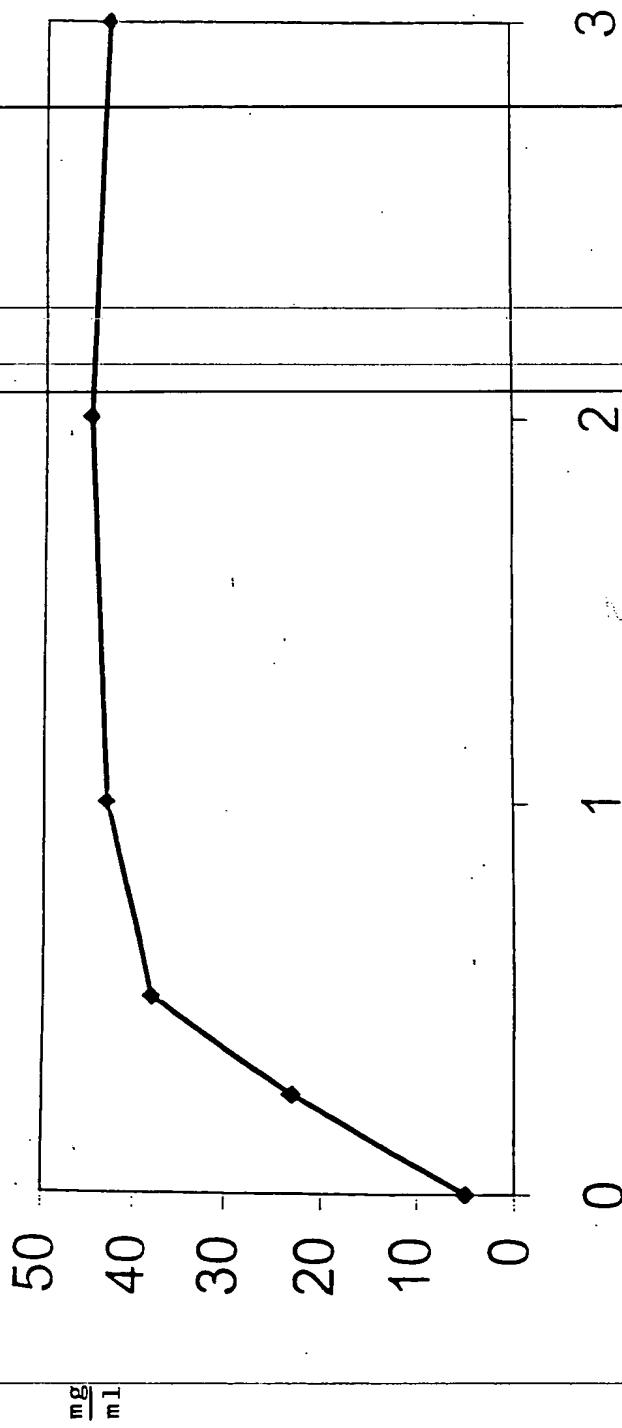
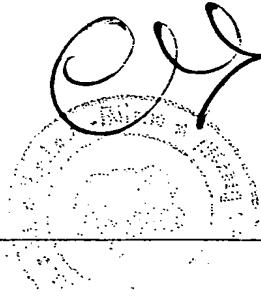


FIG. 1



M 66 A 0 0 1 4 5 0



Ric

NOTARBAETOLC & CERVAS

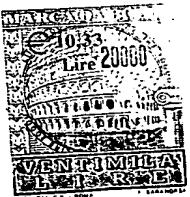
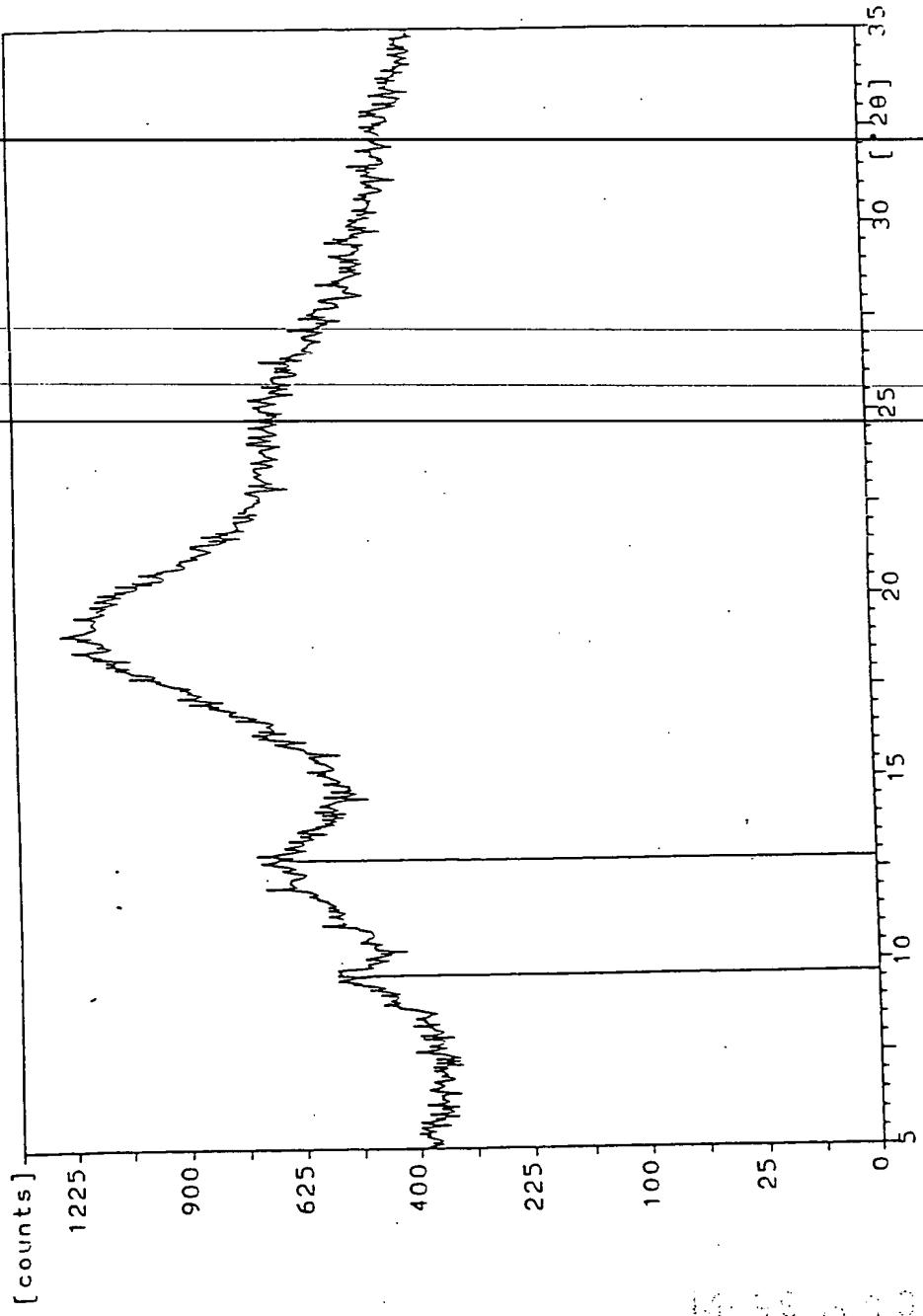
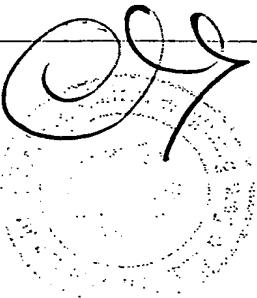


FIG. 2

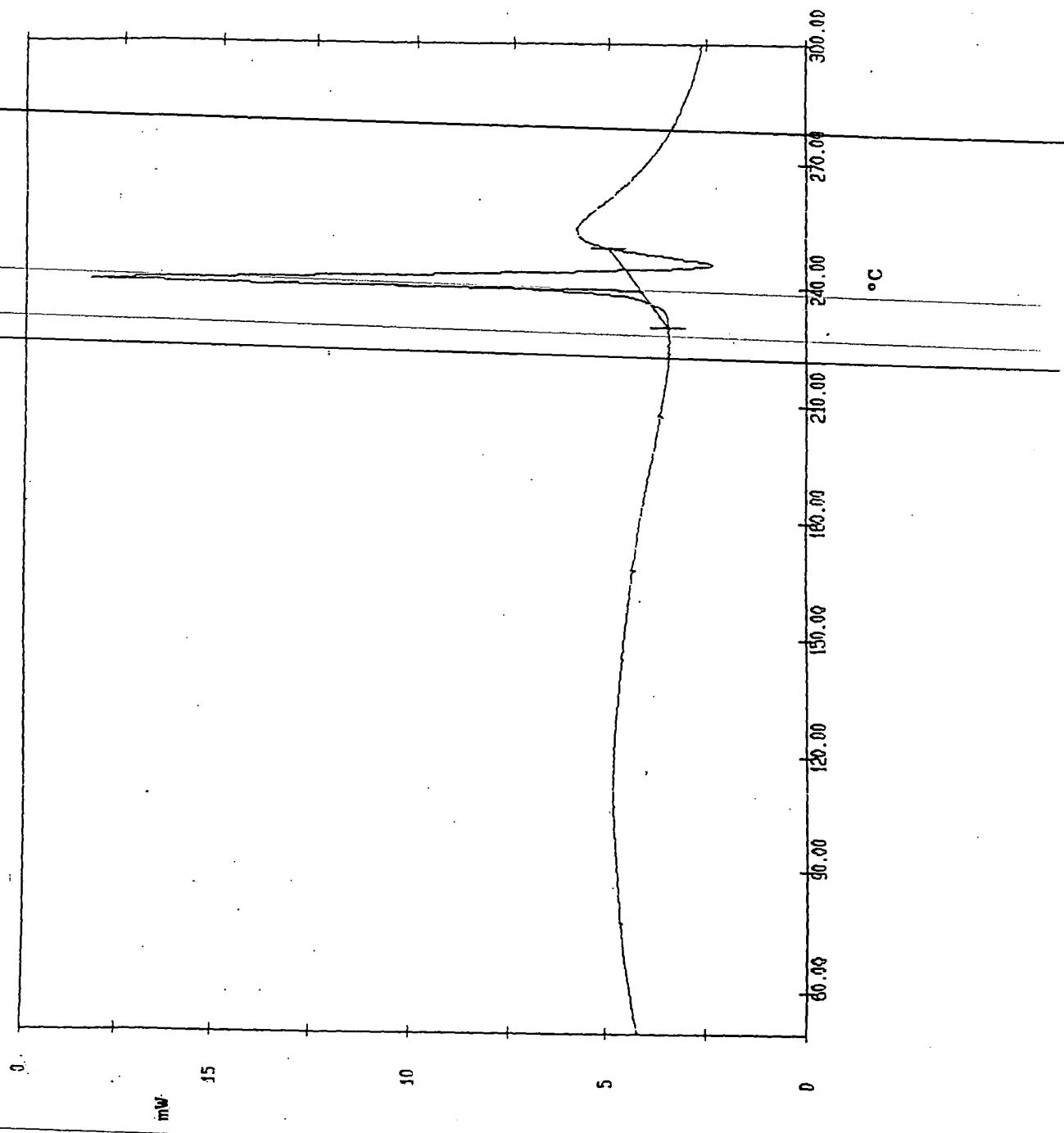


16 18 20 22 24 26 28 30 32 34



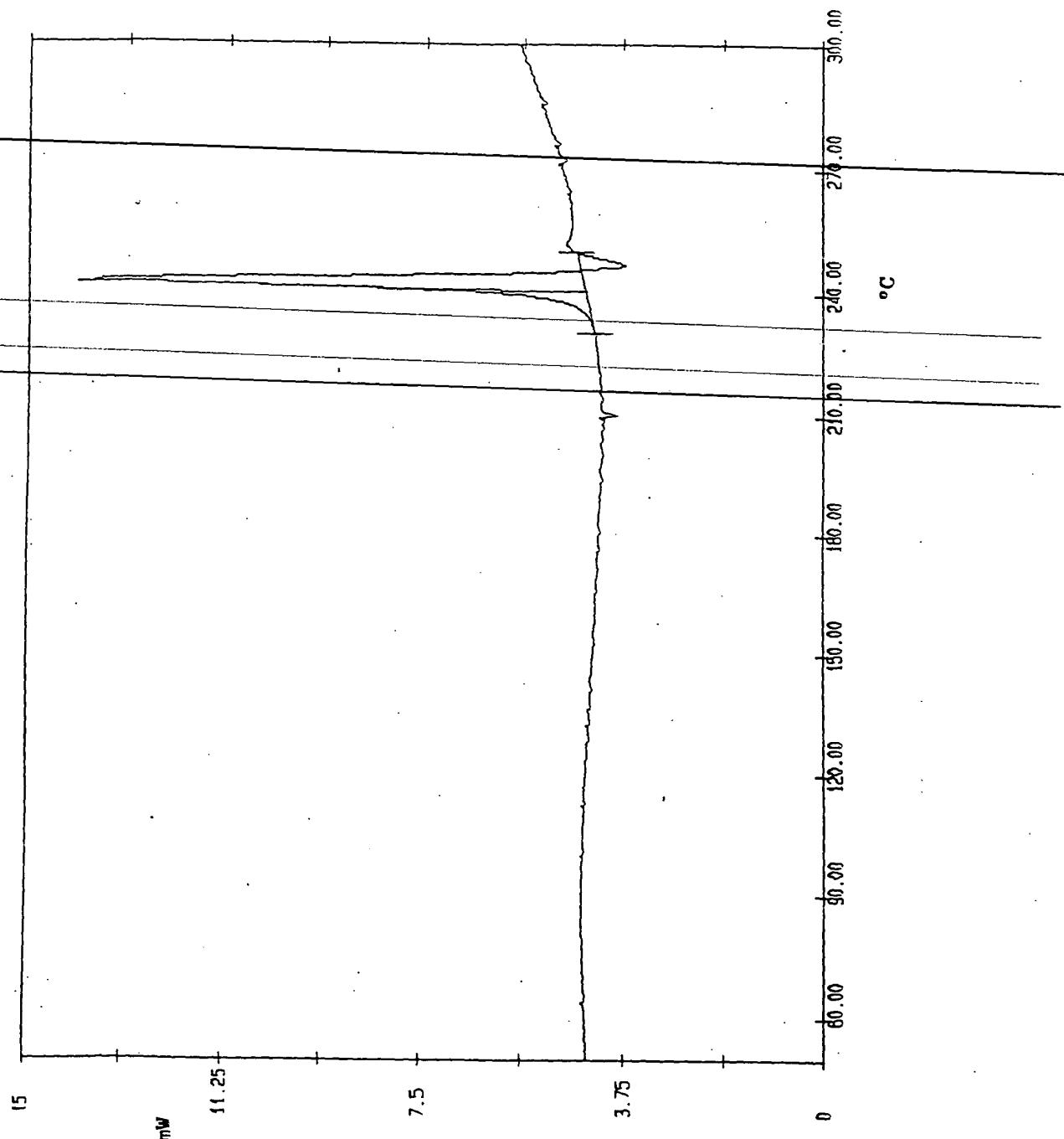
P.E.

FIG. 3



Ric.

FIG. 4

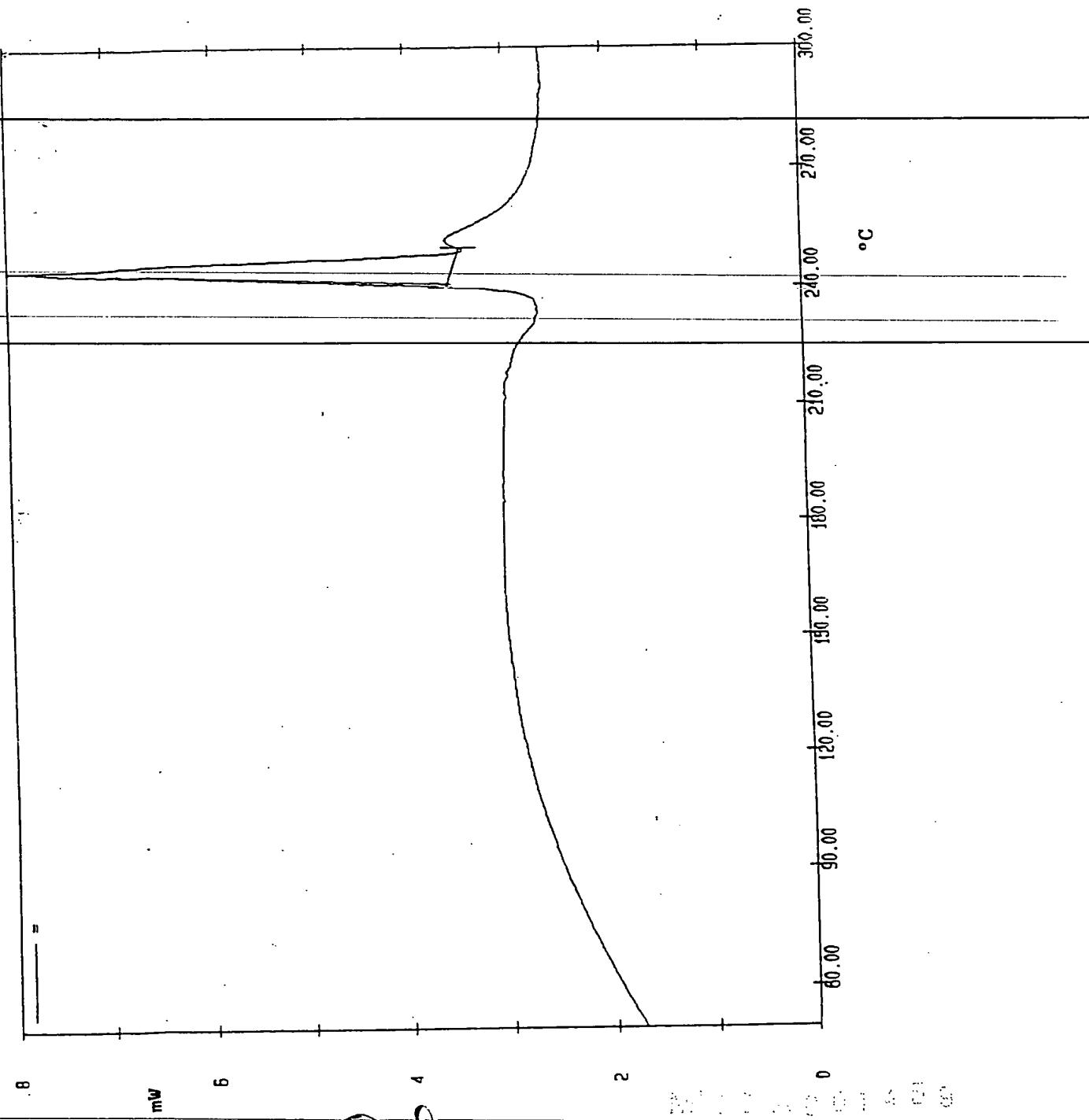


Pic



2013.06.14.5.0

FIG. 5



Pic

ee

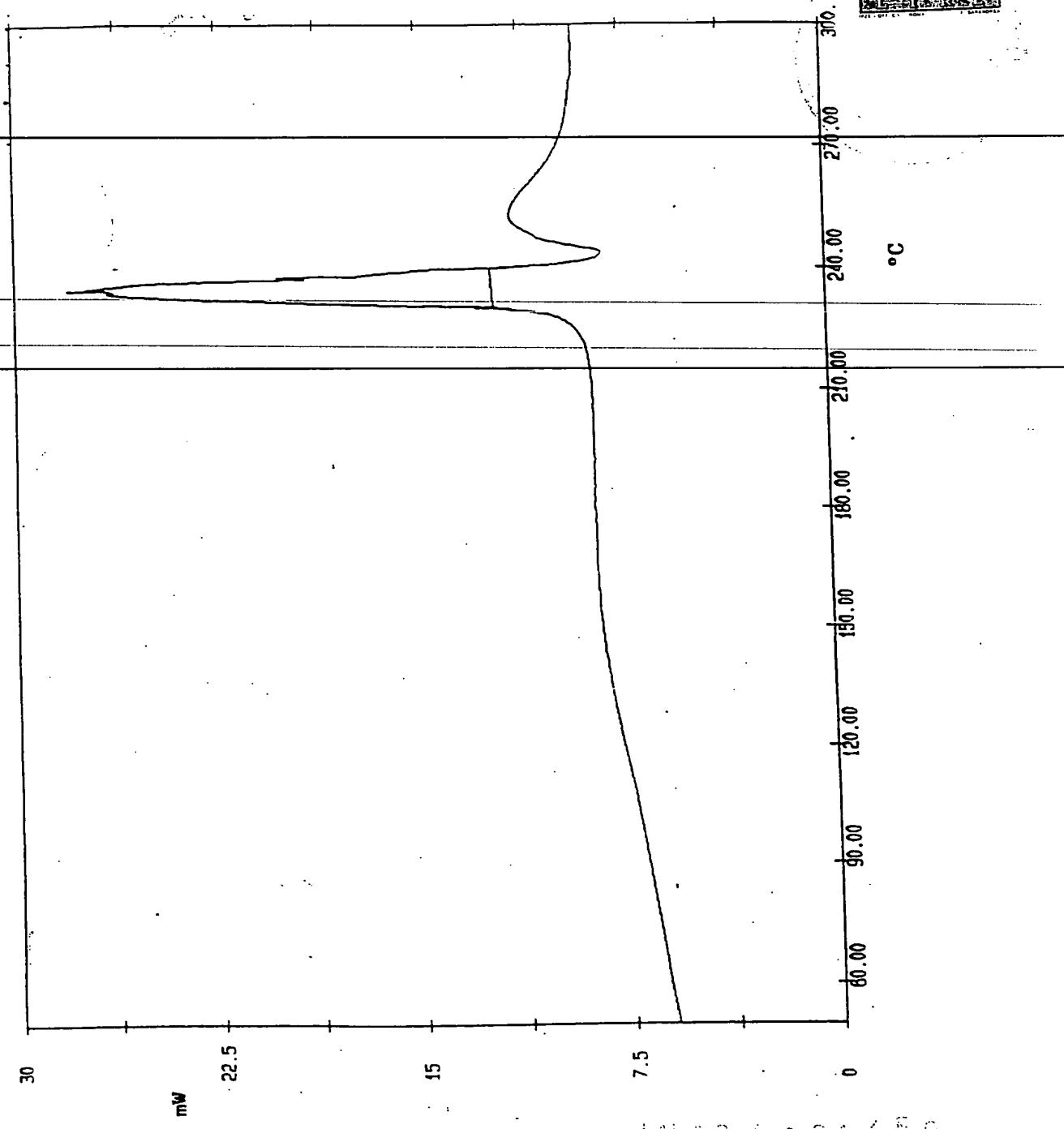
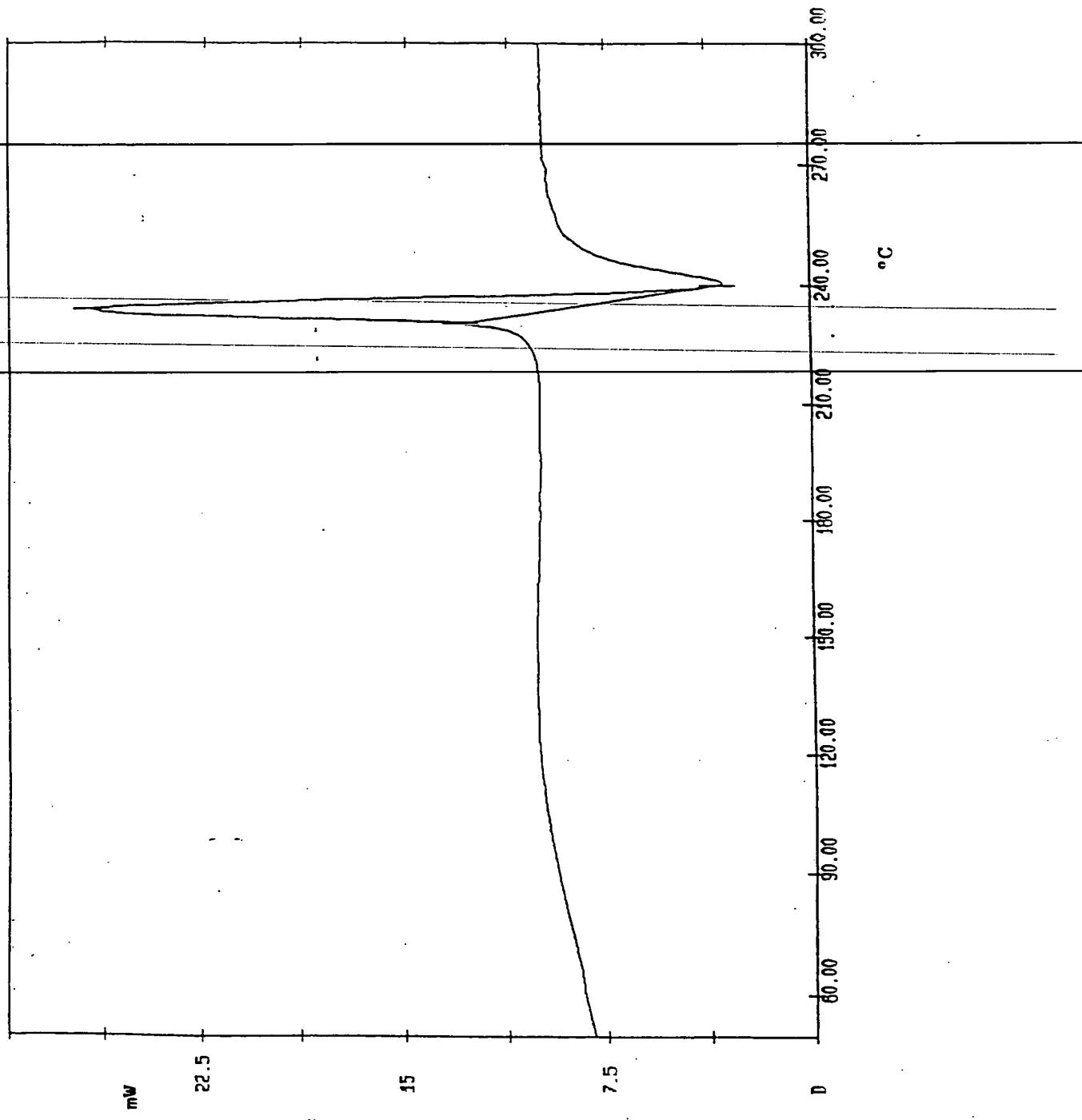


FIG. 6

LA 1000 1001466

FIG. 7



P_{i_e}